

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-506738

(P2000-506738A)

(43) 公表日 平成12年6月6日 (2000.6.6)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	チーコード* (参考)
C 1 2 M 3/00		C 1 2 M 3/00	A
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	G
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A
C 1 2 N 5/06		C 1 2 N 5/00	E

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁)

(21) 出願番号	特願平9-533567	(71) 出願人	ザ・トラスティーズ・オブ・ザ・ユニバー シティ・オブ・ペンシルバニア アメリカ合衆国ペンシルバニア州19104, フィラデルフィア, マーケット・ストリー ト 3700, スウィート 300
(36) (22) 出願日	平成9年3月18日 (1997.3.18)	(72) 発明者	ガルシア, アンドレス・ジェイ アメリカ合衆国ペンシルバニア州19104, フィラデルフィア, スミス・ウオーク 3320, ユニバーシティ・オブ・ペンシルバ ニア, デパートメント・バイオエンジニア リング
(85) 翻訳文提出日	平成10年9月18日 (1998.9.18)	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫 (外5名)
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 7 / 0 4 0 9 5		
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 3 5 0 0 0		
(87) 国際公開日	平成9年9月25日 (1997.9.25)		
(31) 優先権主張番号	0 8 / 6 1 7 , 0 6 9		
(32) 優先日	平成8年3月18日 (1996.3.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞付着および機能を強化するための生物活性材料基質

(57) 【要約】

組織培養培地に暴露され、細胞が接種されると骨組織を in vitro で形成させる、新規の非晶質多孔性生物活性ガラスおよびセラミック材料が開示される。本発明はまた、ガラスが足場依存性細胞に接している場合、細胞の付着および細胞の機能が強化されるように処理した生物活性ガラス材料をも開示する。In vitro または in vivo で迅速な組織増殖が起きる。開示されたガラス材料は、 SiO_2 、 CaO 、 Na_2O および P_2O_5 から作成されることが好ましいが、他の酸化物も含まれ、成分を溶解し、冷却し、得られたガラスを微粉砕した後、粉末を成形し、熱圧することによって最も好ましく調製される。粒子がペースト化されると同様に、本発明のガラスは様々な適応に有用なテンプレートを作成するために成形される。

Y ˘ ˘ ˘ ˘

P D « Ǝ , Ǝ « E ˘ G • Ø O 畢

% Ǝ 畢 « K X ˘ 畢

Q D O L ˘ ˘ t ˘ L Z x 畢

A > " > ˘ Ǝ ˘ E t " q 畢

P Ǝ 畢

R D O L > " > ˘ Ǝ ˘ E t 畢

A ˘ j A R [Q A I X e I | 畢

W 畢 t B u m [Q A 畢

A ˘ " " Q 畢

S D O L ˘ ˘ t ˘ L Z x 畢

A O a † " " ˘ Ǝ E t " q 畢

A æ E t " q O n 畢

« 畢

T D O L ˘ ˘ t ˘ L C I 畢

† " " ˘ Z x Ǝ E t " q < 畢

» a A æ E t " q < 畢

P Ǝ 畢

U D K X " 畢 A b 畢 n A n ' < Ø 畢

" P Ǝ 畢

V D g < F 畢 A Q S D T d ° b 畢

m z n A y 畢 n j L • Ø A ˘ " " 畢

W D ˘ « " « Ǝ , Ǝ « E t 畢

X % ˘ Z ˘ b N 畢

X D O L ˘ ˘ t ˘ L C I 畢

> ˘ Ǝ ˘ E t " q æ 畢

C v

P O D O L > " > ˘ Ǝ ˘ E t 畢

、 A ~ j A R [Q A I X e I 事
| W 事 t B u m [Q A 事
Ø A じ “ ” X 事

P P D O L じ じ t 、 L C I 事
a † “ ” じ Z x 事 E t “ q 事
a A æ E t “ q O 事
v gB

P Q D O L じ じ t 、 L Z x 事
a A O a † “ ” じ Z x 事 E t 事
A † ” a A æ E t “ q < 事
“ ” W 事

P R D A O » a % « 事
W C 事

P S D じ “ V [g 、 A じ 事

P T D じ “ - q 、 A じ 事

P U D じ “ @ 、 A じ 事

P V D じ “ O L C v g a 事

B

P W a j 事 « じ ' < † 事
b j じ t 、 L Z x C I 事

A

c j > “ > ~ 事 E t “ q 事
~ A

d j g D | { | n - E 事

A « 事 , 事 « E 事 *in vitro* - 、 < • 事

P X D O L ; n t g “ æ V 事
B

Q O D g D “ g D - Ø A 事

Q P D O L > “ > ~ 事 E t 事

、 A ~ j A R [Q A I X e I 卑
 | W 卑 t B u m [Q A 卑
 Ø A じ “ ” 卑
 Q Q a j 卑 « じ ' < † 卑
 b j じ t 、 L Z x C I 卑

A

c j O a † “ ” † Z x 卑 E t 卑
 • Ø i KA
 d j æ E t “ q O 卑
 e j g D | { | n - E 卑
 A « E , 卑 « E 卑 vitro - 、 < • Ø
 Q R D O L ; n t g “ æ V 卑

B

Q S D g D “ g D - Ø A 卑
 Q T D O L E y æ E t “ 卑
 A ~ j A R [Q A I X e I | 卑
 W 卑 t B u m [Q A 卑 » 卑
 じ “ ” 卑
 Q D a j 卑 « じ ' < † 卑
 b j じ t 、 L Z x C I 卑

A

c j O a † “ ” † Z x 卑 E t 卑
 Z - • Ø 卑
 d j æ E t “ q < 卑
 e j g D | { | n - E 卑
 A « E , 卑 « E 卑 vitro - 、 < • Ø
 Q V D O L ; n t g “ æ V 卑

B

Q W D g D “ g D - Ø A 卑

¿ ~ ~ B

R D a j ¶ « ¿ ' < † 畢

b j ¿ t ` L Z x C I 畢

A

c j O a † „ ” † Z x E E t 畢 ¿

Z - • 畢

d j æ E t “ q < 畢

A « E , ¶ « E t 畢

R V D O L ; n t g “ æ V 畢

B

R W D O L E y æ E t “ 畢

N ` A ~ j A R [Q A I X e 畢

X | W 畢 t B u m [Q A 畢

• Ø A ¿ ~ ~ 畢

Y > Z

E t n @ Y > »

- 1992 N 13 æ o L † E A æ 7/929,104

p - 1994 N 21 æ o L † E % W fi 8/278,579

" p - o E

{ > " A n vitro i C r g j I

Z ~ b N e v [g anchorage-dependent cell

s j E

« i bioactive substrates j g p • n vitro

i Y " U > • Ø " { I " J j Y

« i 1 f % E O i

> W

" A " j • Ø Y I x

% i " g p † E % B j a - d

O Osteoprogenitor cells j Ø ¢ " L E
 Ø E | { / " s " E % " A
 % > E " ' \ % B - E s /
 ' - ¢ " ¢ \ % B ¢ >
 • Ø O E " g p † E % B L E
 ~ - ° u > ' ' ' , A - E
 « • ~ - E Ø » E ' "
 ~ " - B

P T e E V • A V % † » %
 g E A f PEX j R ¶ ¢ Minimal
 essential medium F - > K { | n j - ¢ o Mista
 r n b g ' E " Davies u
 E Ø œ E O } g b N X < E.E.
 Davies A g 990 M2 j Q ~ B
 E - E t E L ° A E
 X T ... " C - | { - E Q
 t " D » } g b N X " ¶
 t A f ¢ Z g ¢ w T ^ I
 \ ~ L E » ^ " > » † E %
 f % B - ¢ ~ A ¢ Frank bone formation j v " N
] \ ~ A } g b N In vitro - " » † " Ø -

œ i P V œ j " J n • Ø - ~ "
 N X a - " D » g D \ < " chida
 E « Z ~ In vitro E
 1987 N j Q ~ B ~ ' > A Z g ¢ l
 • Ø s Z p ~ @ " † ¢ - ~ ania

topulos u E ¢ < b g ' In vitro ¶
 ell Tissue Res D54:317-330 1988 N j R • Ø " A

u fi ' L ~~on~~ vitro L E
 v J Biomed Mat Res D5:711/723 1991 N j " A L E E
 R [Q < . Ø " æ
 in vivo - s " E , I « g D % p
 / " l . Ø B % E « q h L
 - Ongushi Goldberg Caplan ~ J n † E Angus
 » / fl / ~ A I n Caplan »
 » / fl / Ongushi u E
 E % % E « Z ~ b Ortho Res. C:568-578 1989 N
 j Q ~ B - E - Ø ~ A
 O E ~ « i " A t P
 V A p ^ C g % B " L e
 - a ACaplan ~
 n ' i fl i on vitro ¥ I
 f ~ Ø B ¥ I † E % E " t B u
 " A ¥ I † E % E " ~
 4p609,551 "A A' AU " Ø
 p J Caplan ~
 Ø B @
 { > " i i - ~ A i
 in vitro g D ' < " x « " •
 A { > I " A I % » A E f
 " e v [g " % Ø I
 > V
 a L " ... I " A ~ æ »
 E t > » A K extensive extracellular ma
 trix ECM j I < " N - L Ø / K conditi
 oning j { • - ~ ~ " » N -

A ϕ ' % æ % E « K X a d † E

- ~ J f Ø

{ > " E ° A *in vitro* - g D " ¶ , @

g D | { | n u > ~ E t □

« ¿ ¥ " J f • Ø H † • Ø / K

X - ~ H 7.6 ϕ † • Ø - ~ " B

ϕ l - " A - ¶ 5 d ° n 24.5 d ° b

A 24 B d ° 2 m n A d ° n D ϕ g < A b n

A m n A n n ' < Ø æ » ¿ K X -

... D ϕ l - " A { > ¶ □

4,478,904 ACT/US94/13152 Raul Ducheyne u ¶ K X R

¶ K Biomedical Materials Research C19:273-291 C985 i S

~ Q l ¶ £ " - E ' ~ {

‡ E % B ' " " A K X ' -

- Ø - ~ " D Porosity j 30 30 - L

Y pore size j " 200 ° - B

] ' ~ A { > A m n A b n n ' Ø

□ n Z • Ø i K ~ A ϕ - n Z ‡ E

< • Ø i K ~ A % E « K X ¿

æ 40 ' 70 ° - q a L • Ø K X

Ø B ϕ - > A H ' ~ - † ' H

d v " ~ " A E % % E « K X

B » ~ e F - « Ø E Ø " A »

osion rates j - L A % " ' ~ % w

" ' " L x > A » E L A • æ R

æ K v ~ • Ø B Ø ϕ " ° @ ~

[□ | r j A R [" ' H

A X [£ A » E ~ † 畢
 ~ 、 ~ < • Ø - ~ “ - « Ø B - a 畢
 † E Ø / , < □ } • Ø - ~ 畢 K
 X P ‘ crystalline phase j £ % † » 畢
 ~ b N ~ f % a A % E « ¿ ~ • Ø 畢 n
 “ A Æ f . _ % “ “ . n 畢
 { > “ “ a / A % E « A D 畢
 J f • Ø B ‘ “ “ A m C 畢
 ~ • On vitro < e v [g ~ 畢
 æ “ > ‘ “ £ “ Ø - ° / B { 畢
 A X sleeve j A _ » ... C 、 畢
 - « Ø B Ø † “ ° @ ~ ~ A { 畢 articles
 j 、 - æ • 畢

{ > K X g p • Ø ¶ □ « □

S ¿ A ¥ ° E 畢 H † • Ø / K
 “ fl E . “ “ † B] 、 ~ A { > “ 畢 ¶

□ « e v [g æ A e v 畢 |

{ | n Z ~ E “ † E Ø ~ « 畢

< • Ø i K ~ A g D 、 < 畢

e v [g A » a g D 畢

pH æ6.8 A g 畢.6 • pH L • Ø B 畢

• Ø E “ A O E æ • 畢

E ¥ » ^ L • Ø ‘ ¥ « Ø E 畢

† E Ø B “ % A @ £ 畢

¶ □ « ¿ “ % A a z † E Ø 畢

E ° « E , ¶ « E £ « “ t 畢

- « Ø B “ “ - † _ ¶ On vitro -

in vivo - £ D E % E % f • B 畢

Z x æ n t Z - ~ A 畢

æ Z - 畢

} ° " P

P } " A l V [g ¶ < • 畢

° 畢

Q } " A collagen fibrils j 、 ~ † 畢

globular accretions j f • A { >] 、 ~ 畢

° 畢

R } " A n t Z x 畢 j z 畢

B

S } " A z † æ % t B u l N 、 畢

Ø B

T } " A t 畢 畢.1 } C N O 畢

Ø - ~ 、 ~ φ % ¥ ° 畢

> "

in vivo < • " - " A K X " 畢

° • f % L v " † ° ¶ 畢 chepers u Q

% [U ~ ~ ¶ 畢 Oral Rehabilitation &

435-452 1991 N j Q ~ B ' 畢 in vivo † in vitro - " 畢

æ ~ φ " φ 畢 vitro - L † " t 、 I " V 畢

φ ~ K 畢

¿ E f " { ¿ I - " " φ " A 畢

l ¶ • Ø ~ L - Ø B ¿ ° ¶ % g 畢

g D v < " 、 < " % † æ A - l 畢

{ > æ ~ - " A ¶ « K X % 畢

- æ ~ † æ % B @ 、 ~ » » K X 畢

- A » » æ " fl æ " " φ 畢

- J V E ¥ ° i > " † @ 畢

R q h L V A p ^ C g j % • n
 « • Ø » ` ~ ' " L x > " Ø B
 L x " w " æ ` > L ` < † E
 ~ æ ' A Ø † " ` % > " † B E t
 ~ " † E " † " A W Q † E Ø - ~ " ... L
 } g b N X ` < % " l g D
 " A j ` ~ A ^ k p " B < † E " †
 , « " † - ~ • « " Ø B
 gulate j † E Ø ' V « L • Ø
 { On vitro < e v [g K p
 — " — " ~ Schepers u Q
 U " ~ « Oral Rehabilitation C8 435-452
 1991 N j Q ~ B K granules j ` - g p •
 E ' ~ A » E " » — On vitro < e v
 / " ` ~ † " † - ~ - Ø B ... β ~ K
 s E - fl E E Ø ~ « e
 { J f • Ø e v [g %
 • Ø - ~ " L v - Ø B - E Ø ~ e
 ` " U • Ø % g p • Ø -
 • Ø ~ A e v [g d v " fl rigid stru
 ctures j ~ • Ø - ~ " - « Ø - ~ " ~
 A L p a V † K v " « ^ f Ø %
 " fl E " " † E A - E " O
 v - Ø B - / " particles j " y [
 Ø - ~ " A B " ' i L o † E Ø '
 -

B

{ >] ` ~ < † On vitro < † E Ø

æ " _ " A » E " fl E 畢
 Ø - ~ " - « Ø - ~ - Ø B { > B 畢
 E " A O « » ‡ E % B - ~ @ 畢
 ... m l " f , » Osteoporosis j " < s 畢
 - r I W c - Ø B ' < 畢
 ~ • Ø 5 a æ 0 p [Z g • f 畢
 Ø B » E ' ~ - " X Lunch back j «
 % • B e Ø ' " % A 畢
 " " - L A » a æ I " 畢
 J On vitro B g D Ø d K X 畢
 g D ' < ¥ " E " ‡ " ‡ > " ' 畢
 ~ " - « Ø B { > % E « E ¶ 畢 the ne
 ck of the hip bone j % E « 畢
 { J f • Ø < ¿ d • 畢
 D ¢ B - - " A L E A f ¿ 畢
 ¢ Ø B ' " " A ~ " > m 畢
 n I " i K E • < " ¢ B L 畢
 ¶ • Ø " A - E g p • Ø - ~ 畢
 f B V j O s " / ~ A d 畢
 " " , ' " E « ' % " ¢ 畢
 I ' « Ø ' E - " A - E 畢
 { J f • Ø % E « ¶ 畢 « K 畢
 " A " } K v " " A - « Ø 畢
 • Ø ~ A P T On vitro - K " ' < 畢
 ' " Ø B
 v æ • Ø ~ A { e chepers Q l ¶ E - 畢
 % E « - q ~ fi S u « ' Ø - ~ 畢
 L I " B @ - g p ‡ E ~ ¢ % K L 畢

Ø / " e Ø ' . • Ø " 事
 ~ " A - E % E « e v 事
 " Ø - ~ F Ø - ° / B { > 事
 ¿ X [u \ ~ % E « ¢ 事
 » E ‡ } • Ø B » A - 事
 " N Ø B
 { > K p Ø ° V ¢ L p " 事
 B - Ø B ¿ % " ¶ " q 事
 i ^ ‡ ° B < 事
 a L \ f A { > " % A E 事
 « f i • Ø % ¶ 事 « K 事
 Ø } • Ø B » ... O " f • / A « E 事
 ‡ E Ø K v " Ø B « E , ¶ « E ~ 事
 A _ o E A E a E A P \ 事
 x R E A j R E " 事
 / " E ~ L A \ L ¿ E 事
 y B
 E ¿ t " g D \ < 事
 ¶ ¿ ¥ ° g < 事 ¥ ° ¥ ¢ A \ 事
 fl Ø » w I ' « " ' e ¿ ‡ *in vitro* in
 vivo ... B L 事
 E O } g b N X E t " 事
 ¶ « ¥ ° Z v ^ [E t @ 事 O Hynes u C e
 F E t 事 fl Ø % p « 事 69:1125,1
 992 R.O Hynes u t B u 事 Springer-Verlag F j [事 990 N
 i - E Q l ¶ f " - y L ... 事
 - E \ ¿ " A 事 Fibronectin j A r g 事 Nitro
 nection j A h ^ R 事 Collagen type I j X 事

X e I | ðsteopontin j A V A ðone sialoprotein j A g
 { X | Whrombospondin j A t B u ðibrinogen j A
 > ' E O } g b N X i t j
 > " " » ... t ' C v g
 t } A ¶ I
 ' w I " " ~ ¶ » w " " ' <
 C g ¶ ¶ « K X a - | { † E
 ^ C v E fi " > † E % B -
 @ L E t , • Ø t B u
 B Seitz u ¥ ° % « a p ¶ ¿
 N '
 u o C I C v g ¥ ° F t B u
 J Orthop Res 5:58-62 1988 N B ... / " ðone graft
 material j ~ g p † E Ø R [Q
 L V A p ^ C g g < Marsons u z ¶ ¶
 h Ø æ in vivo] ¿ 20 æ a p ¶ ¿ 199
 4 M 5 9 æ A } T ' [Z 25 - B - E
 E - E ¿ t ~ ' ~ '
 Ø " A E t » ~ » J
] ' ~ A - K » • Ø
 † A ... / " A t B u
 d v - Ø - Brinnell u ¶ « ~ A
 ' z Biomedical Materials Research C15:363-381 1981 N A
 y L - ¶ f ~ Brinnell /
 ¶ æ ... « | { v [g A E f .
 % B t B u l N ' " ' t " q "
 [h Overall cascade j ° % • d v "
 " L I " - ~ " ' - Ø B " "

¶ • Ø ~ A K X » » J n A

○ C _ [i E f . | r j A R 畢

< A ¢ - 畢 n b h " ' j ~ X

< □ ^ A f ‡ " A ¢ 畢

p " ¿ " < ‡ E Ø B K X ¥ ° « 畢

Ø % A - β @ " » 畢

i Q

i » K X » » ‡ " A 畢

_ % " - E % K X Z ~ b 畢

< • Ø B ' " " A _ J V 畢

¶ □ « " E " • Ø % A Z ~ b N » 畢

¢ l 畢

i R] E Q@

Z p " - > m E ~ ¢ Ø / 畢

T C N S • Ø ~ A ¿ E □ 畢

~ b N " E Ø B ' " " A - 畢

X | A T C Y □ E f . • Ø S 畢

E > A H L 畢

{ 畢

K X ¥ ° R f B V j 畢

{ > " d v " ~ _ " K X ¥ 畢H

S - Ø B - / " R f B V j 畢

i P j R f B V j O s " ` ~ ¢ 畢

X ¥ ° □ n t { - N « Ø K 畢H l ~

l d l Z — A α s b l ° ~ K 類
 φ - A Q Z — " ¥ • B 類
 α K X ¥ " g V D U 類
 ll processes j " ' ¥ - L A % | { - 類
 ' < 類
 K X ~ ' £ A E O 類
 " - D B
 — J V E L x " % w 類
 nch u Z ~ b N α ; 類 Biomed Mater R
 es Symp. 2:117-141 1972 N j Q ~ B - % w " 類
 S " J V E E q h L V A p ^ C g 類
 — J V E 類 Non-Cryst Solids 13:195-202(
 1989 N j Q ~ B ' " " A { > 類ench
 ' ~ g p ‡ E Ø ß @ ~ " " { I " Ø 類
 φ > ' ' C I • A n A ^ k A 類
 ~ - ' % B - E R ' A 類
 φ g X t g p % B ~ I A 類
 G ‡ " Ø ~ A ¶ " q ... 類 z ß • 類
 B < • Ø B - E " A Q ' ß @ φ 類
 Ø E j ~ X g X t Z — a - 類
 ¶ " q
 E t ~ ' Z — • Ø B 類
 ° t A A - I i W • Ø K X ¥ 類
 Ø — J V E w " L @ " 類

(E

in vitro < q D 類

a L ~ X g X t O a 類
 y g M % ~ ... K " e u « A 類

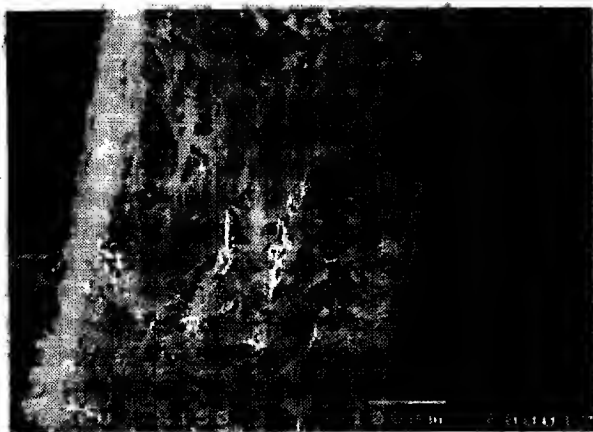
E t ' æ P O O neonat
 al rat calvaria osteoblasts j • Ø B { 畢
 A O D Q R Q i [[g p ~ y f 畢
 " Ø % A s b l % • O y g M 畢
 s b l R l | O Z [畢
 S æ T æ J L % B y g M ~ V 畢
 i SEM j g p Ø ` " ~ A J V E 畢
 w *
 J t H X t @ RNA A R [Q h 畢
 < L « I E L ° I " L ' ` 畢
 % E « W { ~ A P } ' E Ø / 畢
 g b N X ` ~ fi S ‡ E ~ 畢
 L x [V s " ` % a % E « 畢
 i 100 j f • B % E « K X 2 S 畢
 E % B Q } 畢 « K X ¥ 500 j f 畢
 B - ° ^ " A X > p [^ 畢
 < ‡ E % B - E " K " " g D ` < O 畢
 ... G % t 畢 " ' f Ø B P • 畢
 æ - 4 Ø B , D » % Z g l w 畢
 4 , A] ` ~ 4 畢
 A J t H X t @ ^ [[« L « 畢
 E - 4 « " L A K X ~ 畢
 " 4 - ~ " 畢
 A J t H X t @ ^ [[« L 畢
 y u] L ° I g D » Biol Chem. 207:19-37 1954
 N j q E % V £ NP j L ° • 畢
 • Ø ~ A O D Q m o ^ " ^ ° ` 2 畢
 c m ` - " A L E ¥ » ^ > » T 畢

‡ € % B l X " ¿ ' ¢ ~ K " " 惠
 " f . ‡ € Ø F P i K - " A g D . 座
 ... a P ` Q ° < ` < . Ø B ¢ 尊
 t ØB
 R [Q h < " m F ‡ € % - ~ 惠
 D » ¿ ~ ` % ... ß 惠
 ` < ‡ € A - I I l ¿ V [g 尊
 - £ , D » < " " ¢ - ~ . Ø 惠
 - € , D » < " P . . @ , . 尊
 < . Ø - ~ v £ . Ø ~ ¢ / _ K 尊
 K X ¥ ° a - œ < " " fl 惠
 ~ " A ° » i » » € Ø ~ @ - Ø 惠
 M R b g I X e I J V A o R 尊
 e I J V g p j ~ A ' " £ I X 惠
 j f % B I X e I J V " K 惠
 € % B £ E " Ø " K X ~ ' " 惠
 J V Z x 惠
 < ‡ € % ¿ , D " J V E 惠
 a α » w I » ° - " " > A - 惠
 E " ¢ K X Ø , ~ - 惠
 E | { - Ø ~ A " £ ' 惠

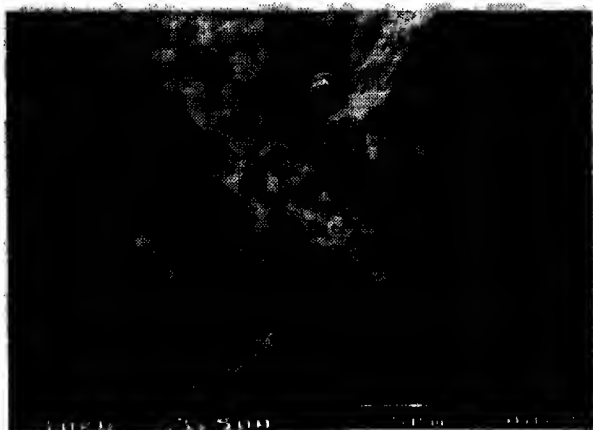
_____ (座

_____ E t _____ 惠

Y } E

*FIG. 1*

Y } Q

*FIG. 2*

Y } R

F n 被覆溶液濃度の関数で表した
フィブロネクチンの生物活性材料への吸着 (n = 4)

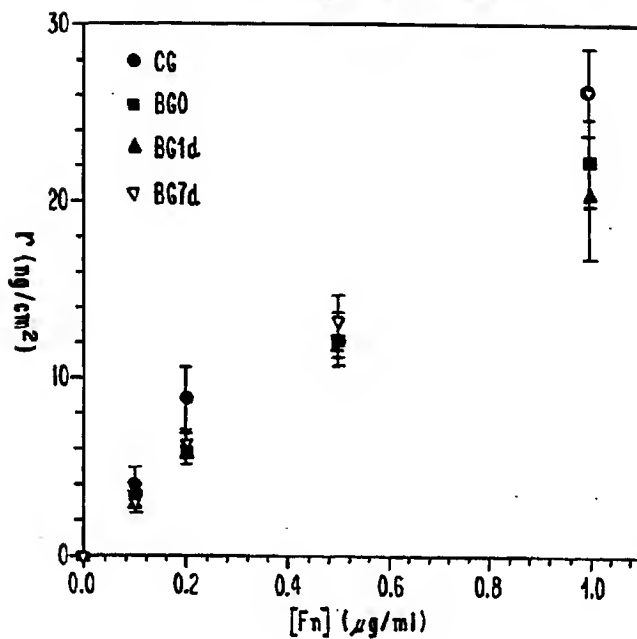


Fig. 3

Y } 2

吸着したフィブロネクチンの関数で表した
生物活性基質の臨界剪断応力

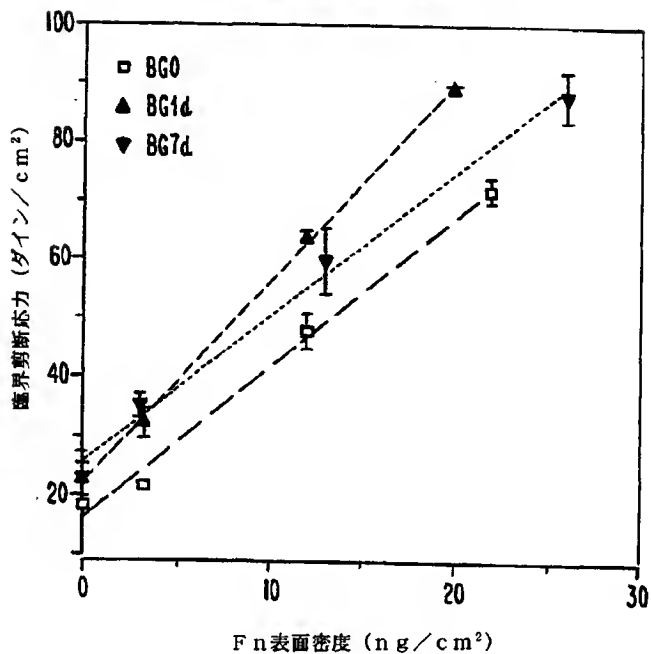


Fig. 4

Y } Z

0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で被覆した基質に対してかけた
剪断応力の関数で表した細胞剥離

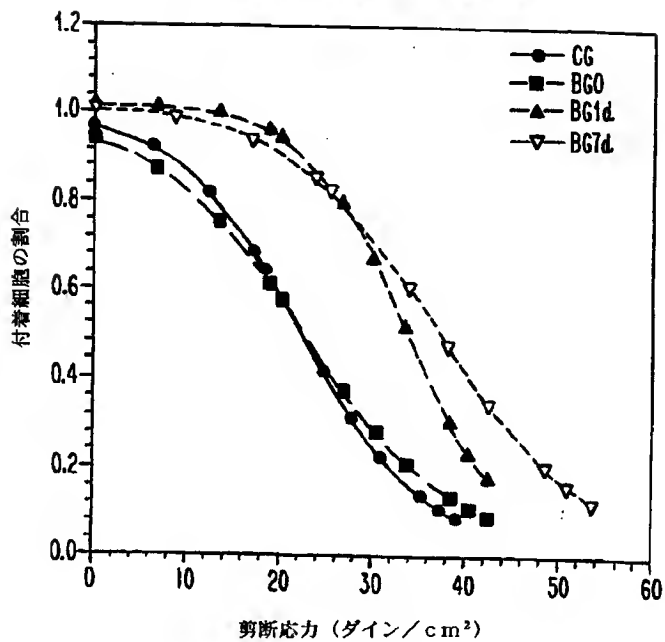


Fig. 5

A « E , ¶ « E ~~in vitro~~ - ` < • Ø

P X D O L ; n t g " æ V Ø

B

Q O D g D " g D - Ø A Ø

Q P D O L > " > ~ E ' E t Ø

` A ~ j A R [Q A I X e I Ø

| W " t B u m [Q A Ø

Ø A ¿ " " Ø

Y †

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US97/04095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : C12N 5/08, 5/00; A61F 2/28 US CL : 435/402, 1.1, 325, 378; 424/422; 623/16, 66; 530/356 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 435/402, 1.1, 325, 378; 424/422; 623/16, 66; 530/356 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Extra Sheet.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y, E	US 5,643,789 A (DUCHEYNE et al.) 01 July 1997, see whole document.	1-38
Y	El-Ghannam, 'Serum protein adsorption on bioactive ceramics and glasses and the effect on osteoblast adhesion' In: Society for Biomaterials, 21st Annual Conference, San Francisco, California, 18-22 March 1995, page 406.	1-38
Y	Garcia et al., 'A spinning disk device to examine receptor-mediated cell attachment to bioactive and surface-reactive materials', 2nd International Conference on Cellular Engineering, La Jolla, CA, August 1995, page 31.	1-38
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 JULY 1997		Date of mailing of the international search report 24 JUL 1997
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer CHHAYA SAYALA Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US97/04095

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EL-GHANNAM et al. Bioactive material template for in vitro synthesis of bone, Journal Biomedical Materials Research, 1995, Vol. 29, pages 359-370, see whole document.	1-38
Y	CANNAS et al. Biopiant Surfaces: Binding of fibronectin and fibroblast adhesion. Journal Orthopedic Research, 1988, Vol. 6, No. 1, pages 58-62.	1-38
Y	WO 95/14127 A1 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 26 May 1995, especially claims.	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US97/04095

B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

APS

implant, substrate, ceramic, glass, bioactive, collagen, fibronectin, osteogenic, vitronectin.

